



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en

Veterinaria

Diabetes mellitus: nuevas técnicas para la monitorización de la glucemia en la especie canina.

Diabetes mellitus: new techniques for blood glucose monitoring in dogs.

Autor/es

Lucía Escobar Ropero

Director/es

Araceli Loste Montoya

Facultad de Veterinaria

2021

Índice

Resumen	1
Abstract	2
Abreviaturas utilizadas en esta memoria	3
Introducción	4
Justificación y objetivos	4
Metodología	5
Resultados y discusión	7
Fisiología del páncreas endocrino.....	7
Composición y características de la insulina:.....	8
Diabetes mellitus: etiopatogenia.....	9
Diabetes mellitus tipo 1 en la especie canina	9
Diabetes mellitus tipo 2 en la especie canina	10
Epidemiología y factores predisponentes	10
Sintomatología clásica	11
Diagnóstico	12
- Índice de condición corporal:	13
- Hemograma:	13
- Perfil bioquímico:	13
- Urianálisis y cultivo de orina:	13
- Fructosamina:	13
Complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus	14
Cetoacidosis diabética	14
Cataratas diabéticas.....	15
Tratamiento de la diabetes mellitus	16
Monitorización y control del tratamiento	18
Determinación de la glucosa y cuerpos cetónicos en orina.....	18
Análisis de proteínas glucosiladas.....	19
Curvas de glucosa y glucómetros.....	20
Conclusiones	31
Conclusions	31
Valoración personal y agradecimientos	32
Bibliografía	33

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad endocrina más frecuente en los animales de compañía. Se produce por una deficiencia absoluta o relativa en la producción endógena de insulina y da lugar a una hiperglucemia crónica. Su diagnóstico se basa en la sintomatología clínica característica: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, junto con la demostración de hiperglucemia en ayunas y glucosuria. En la especie canina, la causa principal es una destrucción inmunomediada de las células beta pancreáticas, identificándose, según la clasificación establecida, con una DM Tipo 1.

Actualmente, el tratamiento en el perro se basa en la administración de insulina inyectable, un buen control de la alimentación y una rutina de ejercicio constante. Éste no busca normalizar los niveles de glucemia, sino controlar la sintomatología clínica y evitar el desarrollo de complicaciones, reduciendo la concentración de glucosa sanguínea hasta valores inferiores al umbral renal.

La monitorización clásica de la enfermedad consiste en la valoración de la respuesta clínica del paciente, la medición de fructosamina, cetonuria y glucosuria, combinado con la realización de curvas de glucemia, que permiten identificar el nadir de glucosa junto con la efectividad y la duración de la insulina. Para realizarlas resultan de gran utilidad los glucómetros, destacando el AlphaTrak por ser uno de los más precisos en la especie canina. Sin embargo, hace unos años se incorporaron al mercado veterinario los medidores continuos de glucemia, que ya existían en medicina humana. El más utilizado en perros es el FreeStyle Libre, compuesto por un sensor de implantación subcutánea al que se le debe aproximar un lector para registrar los valores de glucosa. Este nuevo método de monitorización se considera no invasivo y resulta más preciso que las curvas de glucemia, ya que permiten realizar un control continuo de la glucemia con menor estrés para el animal.

Abstract

Diabetes mellitus is the most common endocrine disease in companion animals. It is produced by an absolute or relative deficiency in the endogenous production of insulin which causes a chronic hyperglycemia. Diagnosis is based on characteristic clinical symptomatology: polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss, along with fasting hyperglycemia and glycosuria. Immune mediated destruction of the pancreatic beta cells is the principal cause of canine diabetes mellitus and it is classified as type 1 diabetes mellitus.

Currently, diabetes mellitus treatment in dogs is based on the administration of subcutaneous insulin, an optimal diet and a constant exercise routine. The goal is not to normalize the glycemic levels but to control the symptomatology and avoid the development of complications, reducing the blood glucose concentration to a level below the renal threshold.

Classic monitorization of the disease, consist of the assessment of the patient clinic response, the measurement of fructosamine, ketonuria and glycosuria, combined with glycemic curves. The later allow the identification of the glucose nadir level along with the effectivity and duration of the insulin. For implementing them, glucometers are particularly useful, AlphaTrak's stands out as one of the most precise for canine species. However, in recent years continuous glucose monitoring devices, already existing in human medicine, were introduced on the veterinary market. The most used in dogs is the FreeStyle Libre, composed by a subcutaneous sensor and an external proximity reader. This new monitoring method is noninvasive and more precise than glycemic curves as it provides a continuous control of the glucose levels and is less stressful for the animal.

Abreviaturas utilizadas en esta memoria

ALT: alanino aminotransferasa

CAD: cetoacidosis diabética

DAC: dermatitis alérgica por contacto

DM: diabetes mellitus

DMID: diabetes mellitus insulino dependiente

DMNID: diabetes mellitus no-insulino dependiente

DMT1: diabetes mellitus tipo 1

DMT2: diabetes mellitus tipo 2

FGMS: FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System

HVUZ: Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza

IBOA: acrilato de isobornilo

ICC: índice de condición corporal

Is-MCG: monitorización continua de glucosa de escáner intermitente

MCG: monitorización continua de glucosa

PU: poliuria

PD: polidipsia

Rt-MCG: monitorización continua de glucosa en tiempo real

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una patología que representa un papel significativo en las consultas veterinarias. Al igual que en medicina humana, los animales de compañía pueden verse afectados por distintos tipos de la enfermedad. Este trabajo se centra en la especie canina donde la DM tipo 1 es la predominante, siendo la enfermedad endocrina más prevalente en esta especie.

El tratamiento debe ser individualizado y requiere una importante implicación por parte del propietario. Está basado en tres pilares fundamentales: la administración de insulina exógena, una dieta adecuada y una actividad física constante. Es una enfermedad de carácter crónico que requiere controles periódicos, con mayor frecuencia al inicio del tratamiento.

La monitorización básica de la enfermedad se centra en la mejoría clínica y la medición de fructosamina, cetonuria y glucosuria. Estos dos últimos parámetros, además de valorarse en la consulta veterinaria, forman parte del control por parte del propietario fuera del entorno hospitalario, gracias al uso de tiras reactivas. Por otro lado, en aquellos animales donde no se consigue controlar la enfermedad o se quiere valorar la respuesta a la insulina al principio del tratamiento se puede realizar una curva de glucemia, sin embargo, su interpretación en algunas situaciones puede ser complicada. Recientemente se han incorporado al mercado veterinario sistemas de monitorización continuada de glucemia que pueden resultar muy interesantes para la monitorización del tratamiento de la diabetes mellitus en animales.

Justificación y objetivos

La tendencia a tener animales de compañía se ha incrementado en los últimos años. Además, la preocupación de los propietarios por la salud de sus mascotas es mayor, lo que conlleva al aumento de su longevidad y a la demanda de una atención veterinaria más especializada. Los avances en las pruebas de diagnóstico y la posibilidad de especialización han hecho que muchas enfermedades puedan diagnosticarse de forma precoz. La diabetes mellitus es una de las enfermedades endocrinas más frecuente en perros y gatos, y requiere un seguimiento estrecho por parte del veterinario. Así pues, resulta fundamental conocer la etiopatogenia y presentación clínica de esta enfermedad, las pruebas diagnósticas más indicadas, el tratamiento adecuado y los métodos de control. El aspecto más difícil es su tratamiento, que deberá de ajustarse de forma individualizada a cada caso, y su monitorización, que se prolongará durante toda la vida del animal. El veterinario debe conocer los últimos estudios

sobre la enfermedad para tratar de mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus. Es por ello que en este trabajo se proponen los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre la diabetes mellitus en la especie canina.
2. Conocer los nuevos sistemas y métodos de monitorización para el control de la glucemia en perros diabéticos.

Metodología

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica centrada en la recopilación de información actualizada sobre la diabetes mellitus en la especie canina. Para ello se han utilizado fuentes con validez científica obtenidas a través de bases de datos oficiales, páginas web, libros y revistas impresas.

Las bases de datos que se han utilizado para realizar la búsqueda de información han sido PubMed, ScienceDirect y SciELO, mediante las cuales hemos tenido acceso a artículos publicados en revistas internacionales como *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *Journal of Endocrinology*, *Journal of the American Animal Hospital Association*, entre otras. En la búsqueda de artículos *online* cabe destacar el uso de la página web de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza, ya que permite a los estudiantes acceder a un número elevado de publicaciones registradas en distintas bases de datos, entre las que se encuentra ScienceDirect.

Además, se han consultado libros, manuales y los resúmenes de congresos veterinarios, en soporte digital, impreso u *online*. Varios de los libros científicos consultados han sido publicados por la editorial Elsevier. Además, se ha consultado literatura publicada por otras editoriales como, por ejemplo, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), Multimedia Ediciones Veterinarias o Servet (Grupo Asís). Por último, cabe destacar la utilización de artículos de revistas en formato impreso como *Canis et Felis*, y páginas web principalmente de carácter comercial veterinario.

La información que ha sido utilizada en la elaboración de esta memoria se ha seleccionado estableciendo una serie de criterios de inclusión y exclusión reflejados a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión y de exclusión para la búsqueda bibliográfica.

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<u>Intervalo de tiempo</u>	Fuentes que no superen los 10 años de antigüedad desde su publicación, salvo excepciones (con un máximo de 15 años de antigüedad).	Todas las fuentes bibliográficas que no cumplan el intervalo de tiempo marcado en los criterios de inclusión.
<u>Tipo de fuentes utilizadas</u>	<p>1. Artículos de revisión bibliográfica y estudios de investigación (incluidas en este punto las ponencias reflejadas en las actas de congresos). Se podrán tener en cuenta publicaciones de medicina humana siempre que sean relevantes para la información recogida en la memoria.</p> <p>2. Libros de medicina interna y de endocrinología veterinaria.</p> <p>3. Páginas web de productos veterinarios.</p>	Información de carácter veterinario que no incluya a la especie canina, y aquella que no resulte de interés para la revisión realizada.
<u>Idioma</u>	Inglés/Español.	Cualquier otro.

Para la búsqueda en bases de datos se han usado palabras claves como: *diabetes mellitus*, *dogs*, *glucose*, *treatment*, *monitoring and FreeStyle Libre*. Éstas se han conectado mediante operadores booleanos/MeSH como AND, OR o NOT y operadores de truncamiento como * (

Tabla 2).

Tabla 2. Búsquedas realizadas en las distintas bases de datos utilizadas.

Base de datos	Operadores booleanos/MeSH	Artículos encontrados	Artículos recuperados
SciELO	Diabetes mellitus AND dogs AND Treatment	4	1
PubMed	Diabetes mellitus AND dogs	460	9
	(Diabetes mellitus OR metabolic syndrome) AND dogs AND obesity NOT cats	59	1
	Diabetes mellitus AND dogs AND monitor*	44	6
	FreeStyle Libre glucose monitoring system (Dogs OR human)	74	7
ScienceDirect	Diabetes mellitus AND dogs AND (ketoacidosis OR ocular disease)	243	2

Resultados y discusión

Fisiología del páncreas endocrino

El órgano encargado del mantenimiento de la homeostasis de la glucosa es el páncreas, compuesto por dos porciones, una exocrina y otra endocrina. Esta última está formada por un conjunto de células agrupadas en estructuras denominadas islotes de Langerhans, que, en adultos, ocupan una superficie del 1-2% del total de la masa pancreática. Estos se encuentran distribuidos de forma irregular por el tejido exocrino, y están altamente vascularizados. Existe comunicación sanguínea entre las dos porciones pancreáticas a través del sistema portal

insular-acinar. Este aspecto es importante, ya que las hormonas producidas en la porción endocrina influyen en la regulación del páncreas exocrino (Reusch, Kooistra y Robben, 2010).

Los 4 tipos de células que componen los islotes de Langerhans son: las células beta (más abundantes), las células alfa, las células delta o células D y las células F, productoras de insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático, respectivamente. Estas cuatro hormonas tienen distintas funciones, pero todas participan en el control de la homeostasis de la glucosa, siendo la insulina la más importante, ya que es la única capaz de disminuir la concentración de glucosa a nivel sanguíneo (Reusch, Kooistra y Robben, 2010). Una alteración en la producción o acción de la insulina endógena puede dar lugar a la patología más frecuente del páncreas endocrino en la especie canina y felina, conocida como diabetes mellitus (Nelson, 2015).

Composición y características de la insulina:

Es una proteína formada por 51 aminoácidos (aa'), repartidos en dos cadenas: A (21 aa') y B (30 aa'), unidas por dos puentes disulfuro. Las actividades biológicas de la insulina no se consideran específicas de cada especie, ya que las diferencias en la composición de aminoácidos de una a otra son pequeñas. Si bien es cierto que, la insulina canina guarda más similitudes con la humana y es idéntica a la porcina en cuanto a su composición de aminoácidos (Greco y Stabenfeldt, 2014).

La síntesis de esta hormona comienza con la formación de preproinsulina peptídica lineal. Ésta se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso de las células β , y tras la pérdida de un pequeño fragmento polipeptídico, se forma la proinsulina. Esta nueva molécula pasa al aparato de Golgi donde es procesada y sufre una serie de transformaciones como la escisión del péptido C, dando lugar a la insulina. Posteriormente, dentro del aparato de Golgi la insulina y el péptido C son introducidos en gránulos con el fin de ser liberados al torrente sanguíneo en respuesta a estímulos adecuados (Greco y Stabenfeldt, 2014).

Sus principales funciones tienen carácter anabólico, actuando en distintos puntos de las rutas metabólicas de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos. Dentro del organismo, la insulina es decisiva para el transporte de glucosa al interior de las células en la mayor parte de los tejidos, a excepción de algunos donde la glucosa es capaz de atravesar la membrana celular de forma directa como el hígado, el cerebro y algunas células plasmáticas (hematíes y leucocitos) (Greco y Stabenfeldt, 2014).

Diabetes mellitus: etiopatogenia

Una de las endocrinopatías más prevalentes en la especie canina es la diabetes mellitus. Los animales afectados por esta enfermedad presentan un estado de hiperglucemia crónica debido a la falta absoluta o relativa de producción endógena de insulina, y/o la imposibilidad de que esta hormona actúe sobre los tejidos periféricos (Melián, Pérez y Arenas, 2018a). La clasificación de los distintos tipos de diabetes mellitus en la especie canina está íntimamente relacionada con la establecida en la especie humana.

La primera clasificación de DM en medicina humana se estableció en base a la edad en la que esta patología comenzaba a manifestarse clínicamente, denominándose DM juvenil o DM adulta. Aproximadamente cincuenta años después surgió una nueva clasificación basada en la necesidad o no de aporte de insulina para evitar la aparición de cetoacidosis: DM insulino dependiente (DMID), DM no-insulino dependiente (DMNID) y otras causas de DM (secundaria a otras patologías, drogas, etc.). La DM gestacional y la prediabetes se clasificaban aparte. Sin embargo, esta nomenclatura fue reemplazada a medida que se avanzó en los conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad, dando lugar a la clasificación actual: DM tipo 1 (DMT1), DM Tipo 2 (DMT2), otros tipos de DM (defecto monogénico de las células β pancreáticas, defectos genéticos en la acción de la insulina, otras endocrinopatías coexistentes y enfermedades del páncreas exocrino), DM gestacional y prediabetes (Gilor et al., 2016).

En medicina veterinaria se distinguen cuatro tipos de diabetes mellitus: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional y otros tipos de DM secundarias a otras patologías o tratamientos (Nelson y Reusch, 2014), siendo las dos primeras las más prevalentes en animales de compañía. No obstante, algunos profesionales aún continúan utilizando los términos DMID y DMNID de forma equivalente a DMT1 y DMT2 respectivamente (Gilor et al., 2016).

Diabetes mellitus tipo 1 en la especie canina

Este tipo de DM es la forma más frecuente en la especie canina, y se caracteriza por una deficiencia de insulina persistente. Tras la administración de secretagogos de esta hormona como la glucosa y el glucagón, no se produce un aumento en la síntesis de insulina endógena. En el momento en que la enfermedad es diagnosticada los animales ya son insulino dependientes, es decir, necesitan de la administración de insulina exógena para el control de la glucemia (Nelson y Maggiore, 2020).

La diabetes mellitus tipo 1 es una patología de etiología multifactorial, siendo la destrucción inmunomediada de las células β de los islotes de Langerhans la causa más frecuente, aunque se ha comprobado una predisposición genética en algunos casos e incluso una posible influencia de factores ambientales (Marca, Loste y Borobia, 2021). Una hipoplasia o aplasia pancreática y una deficiencia absoluta de células β daría lugar a la forma extrema de la enfermedad, condiciones que, en caso de darse, estarían vinculadas a perros jóvenes (Nelson and Reusch, 2014).

Diabetes mellitus tipo 2 en la especie canina

La prevalencia de este tipo de DM entre la población canina es baja. Sin embargo, es la predominante en la especie felina, y se caracteriza por una resistencia a la acción de la insulina y una disfuncionalidad de las células β pancreáticas (Nelson y Maggiore, 2020).

En los cánidos se ha demostrado que la obesidad puede inducir resistencia a la insulina, pero a diferencia de los humanos y los felinos, no hay evidencias claras de que exista una relación directa entre la obesidad y la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (Nelson y Maggiore, 2020).

Epidemiología y factores predisponentes

Esta patología afecta principalmente a perros de entre 5-15 años de edad y se considera una enfermedad de pacientes geriátricos o de mediana edad. En cuanto al sexo, se ha observado una mayor prevalencia en hembras y en machos castrados frente a machos enteros. Por otro lado, la raza sería otro factor epidemiológico a valorar hallándose una incidencia superior en perros cruzados y en aquellos cuyo peso es menor a 22,7 kg. Sin embargo, este último aspecto está muy influenciado por la predilección por determinadas razas o la localización geográfica (Nelson, 2015).

La DM puede tener un origen primario o secundario como consecuencia de una enfermedad concomitante, por esta razón, en la consulta veterinaria debe realizarse una exploración completa del paciente junto con una buena anamnesis. Las principales enfermedades que pueden inducir una DM en la especie canina son el hiperadrenocorticismismo o Síndrome de Cushing y la pancreatitis. Los glucocorticoides provocan resistencia a la insulina y ejercen un efecto tóxico sobre las células beta pancreáticas, es por ello que los pacientes con hiperadrenocorticismismo son más propensos a padecer hiperglucemia, pudiendo derivar en DM dependiendo de la severidad. Por otro lado, un daño pancreático agudo o crónico está íntimamente relacionado con la aparición de DM, en estos casos el manejo es similar al llevado

a cabo en los pacientes diabéticos tipo 1, siendo todavía más importante el control de la obesidad y la alimentación (Forcada, 2020).

Por último, otros factores predisponentes relevantes son la obesidad y el estado reproductivo de las hembras. Es por ello que, para poder llevar a cabo un buen control de la enfermedad es necesario la esterilización de las perras, ya que, durante el diestro los niveles de progesterona aumentan, siendo ésta una hormona antagonista a la acción de la insulina y dando lugar a hiperglucemias que desestabilizan el tratamiento. Al mismo tiempo, la progesterona estimula la secreción de hormona del crecimiento en la glándula mamaria, favoreciendo aún más la resistencia a la insulina (Naranjo, Morales y Melian, 2014). Por otro lado, alrededor de un 20% de los perros obesos presentan alteraciones metabólicas, relacionadas con un incremento de insulina circulante. Esto sugiere un déficit en la utilización de la hormona por parte de los tejidos, pudiendo predisponer al desarrollo de DM (Tvarijonaviciute et al., 2016).

Sintomatología clásica

Esta patología se caracteriza principalmente por cuatro signos clínicos: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso (Tabla 3). Frecuentemente el principal cambio que observa el propietario es que el animal es incapaz de aguantar la orina en casa hasta el próximo paseo, motivo por el cual decide acudir a la consulta veterinaria (Nelson, 2015).

Tabla 3. Fisiopatogenia y cuadro clínico de la diabetes mellitus canina (Davison, 2012; Thomason y Hoover, 2019).

<u>Cuadro clínico</u>	<u>Fisiopatogenia</u>
Poliuria y polidipsia (PU/PD)	<p>Los pacientes con diabetes mellitus desarrollan una diuresis osmótica ya que la concentración de glucosa a nivel sanguíneo supera el umbral de reabsorción renal. Esto da lugar a la aparición de PU y ocasiona una PD secundaria.</p> <p>Se considera PU cuando la producción de orina es > 50 ml/ kg al día, y PD cuando la ingesta de agua es > 100 ml/kg al día. En la práctica la poliuria es difícil de valorar, por lo que se utiliza un refractómetro para medir la densidad urinaria, valores inferiores a 1030 indican isostenuria sospechando de una PU/PD.</p>
Polifagia	La insulina está implicada en la actividad del centro de la saciedad a nivel del hipotálamo. Los animales con niveles insuficientes de esta hormona presentan frecuentemente polifagia.
Pérdida de peso	La falta relativa o absoluta de insulina impide que la glucosa entre al interior de las células de la mayor parte de los tejidos del organismo. Es por ello que, a través de la movilización de grasas y proteínas, se instaura una ruta alternativa para realizar la gluconeogénesis a nivel hepático. Esto justifica una posible hiperlipemia, lipidosis hepática y atrofia muscular en los pacientes que padecen la enfermedad.

Diagnóstico

Al inicio de la enfermedad, los animales no suelen presentar sintomatología clínica, es por ello que en ocasiones es una patología de hallazgo casual tras la realización de un control analítico rutinario. En cambio, conforme avanza, los signos clínicos compatibles con DM como pérdida de peso y mal estado del pelo e incluso cataratas bilaterales y olor a cetoacidosis se hacen más evidentes en la exploración física (Behrend et al., 2018).

A continuación, se exponen las pruebas básicas de diagnóstico que deben realizarse cuando se sospecha de DM.

- Índice de condición corporal: existen diversas escalas para valorar la condición corporal en los animales de compañía, siendo una de las más utilizadas la propuesta por “The World Small Animals Veterinary Association” (WSAVA). Esta se basa en una escala de 9 puntos donde una puntuación de 4-5 se identifica con un índice de condición corporal adecuado (Freeman et al., 2020).
- Hemograma: a pesar de que la hematología suele ser normal en, algunos pacientes con DM no complicada, podrían observarse dos alteraciones: la aparición de leucocitosis cuando la enfermedad es secundaria a otras patologías concomitantes o existe infección urinaria, y un aumento en el hematocrito en aquellos animales que presentan cierto grado de deshidratación (Melián, Pérez y Arenas, 2018a).
- Perfil bioquímico: en los perros diabéticos se observa hiperglucemia con valores superiores a 200 mg/dl. Además, debido a la alteración en el metabolismo de las grasas por la falta absoluta o relativa de insulina, es frecuente que se produzca una lipidosis hepática con aumento en los valores séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina, junto con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En cuanto al perfil de electrolitos, en aquellos pacientes donde la poliuria es muy marcada puede darse hipokalemia (Melián, Pérez y Arenas, 2018a).
- Urianálisis y cultivo de orina: la glucosuria persistente es diagnóstica en aquellos perros donde existe sintomatología compatible con DM (PU/PD, polifagia y pérdida de peso) e hiperglucemia en ayunas. Al mismo tiempo, el urianálisis permite detectar la presencia de cuerpos cetónicos, parámetro que se encuentra íntimamente relacionado con la severidad de la enfermedad. Una de las complicaciones frecuentes en perros diabéticos son las infecciones de orina, es por ello que se recomienda realizar un cultivo tanto en el momento del diagnóstico como en controles posteriores, aunque no existan signos de cistitis (Melián, Pérez y Arenas, 2018a).
- Fructosamina: es una proteína glicada resultante de la unión enzimática e irreversible entre la glucosa y las proteínas séricas, principalmente la albúmina. Su vida media es de aproximadamente dos semanas, siendo un reflejo de los niveles de glucemia medios del animal durante ese periodo de tiempo. La concentración de fructosamina no se ve afectada por las hiperglucemias transitorias, por el contrario, se incrementa

con las hiperglucemias crónicas. En la especie canina la fructosamina resulta de gran utilidad para los controles de respuesta al tratamiento (Melián, Pérez y Arenas, 2018a).

Complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética es una de las principales complicaciones de la DM en aquellos pacientes descompensados. Es un proceso grave que puede comprometer la vida del animal y su severidad vendrá determinada por el grado de acidosis y las alteraciones electrolíticas. La hipoinsulinemia da lugar a un aprovechamiento deficiente de la glucosa como recurso energético, siendo necesario movilizar ácidos grasos del tejido adiposo. Esto produce un aumento en la concentración de acetil-CoA que en pacientes sanos entraría, junto con el piruvato, al ciclo del ácido cítrico, pero en los perros diabéticos este ciclo disminuye ya que la glucosa no accede en cantidades suficientes a las células y la síntesis de piruvato mediante glucólisis se reduce. El acetil-CoA es un precursor de los cuerpos cetónicos (acetoacetato, beta-hidroxibutirato y acetona), cuya acumulación produce un estado de acidosis metabólica en el paciente (Torrente y Bosch 2011).

El diagnóstico de cetoacidosis diabética se realiza principalmente por la combinación de hiperglucemia, glucosuria, cetonuria y acidosis metabólica, junto con una serie de signos clínicos como deshidratación evidente, olor afrutado de la cavidad oral, desorientación y respiración alterada (Torrente y Bosch, 2011).

El tratamiento se basa en la administración de fluidoterapia e insulina, junto con tratamientos complementarios en caso de la existencia de patologías concomitantes que predispongan a producir cetoacidosis por descompensación de la enfermedad. Los fluidos son imprescindibles para corregir la deshidratación, la hipovolemia, mejorar la filtración glomerular y restablecer el equilibrio electrolítico (sodio, fósforo y potasio) (Thomovsky, 2017). Por otro lado, el tratamiento con insulina debe iniciarse de 1 a 6 horas tras comenzar el plan de fluidoterapia, con el objetivo de utilizar la glucosa por parte de las células y así disminuir la hiperglucemia y la movilización de ácidos grasos. Además, es importante llevar un control de la glucemia cada 1-2 horas hasta la estabilización del paciente (Torrente y Bosch 2011).

Por último, los primeros días de ingreso los animales no suelen querer comer debido al malestar general y a las náuseas y vómitos producidos por la acidosis. Es por ello que, suele ser

necesario suplementar con dextrosa en algún momento del tratamiento, para evitar hipoglucemias producidas por la falta de ingesta de alimentos junto con la administración de insulina exógena (Thomovsky, 2017).

Cataratas diabéticas

El desarrollo de patologías oculares asociadas a la DM es común en la especie canina. Estas pueden afectar a párpados, conjuntiva, córnea, úvea, cristalino y retina, pudiendo derivar en consecuencias graves para el paciente como la pérdida de visión. Es importante establecer un diagnóstico precoz, y para ello debe realizarse una exploración oftalmológica completa que incluya: test de Schirmer, medición de la presión intraocular, dilatación pupilar, pruebas de visión y comprobación de la existencia de reflejo palpebral, pupilar y de amenaza a nivel bilateral (Miller y Brines, 2018). Dentro de todas las afecciones oculares, la formación de cataratas es la más común. Estudios publicados indican una incidencia del 50% al 80% a lo largo del primer año de haber sido diagnosticada la diabetes mellitus (Turner, 2010).

Una catarata puede definirse como una opacidad del cristalino, es por ello que los propietarios observan que los ojos de su mascota han desarrollado una “telilla blanca”, junto con desorientación y deterioro visual. En la consulta pueden presentarse pacientes no diagnosticados de DM cuyo motivo de visita sea la pérdida de visión repentina, o pacientes ya diagnosticados que desarrollen deterioro visual de forma rápida (Turner, 2010).

En aquellos perros donde la DM sea diagnosticada por primera vez, habrá que realizar las pruebas pertinentes e iniciar un tratamiento con insulina para estabilizarlos, mientras que, en los animales que ya se encuentren en tratamiento se llevará a cabo un control de la enfermedad porque probablemente se haya descompensado. Una vez que el paciente esté estable, se puede proponer tratamiento quirúrgico para la resolución de las cataratas, siendo el oftalmólogo quien realizará las pruebas pertinentes y determinará si el paciente es apto para ser intervenido. El pronóstico de recuperar la visión suele ser favorable, si bien es cierto que, la formación de uveítis es inevitable. Ésta normalmente se controla bien, pero en algunos casos los animales necesitan tratamiento de por vida. Por último, los perros diabéticos son más susceptibles de padecer úlceras corneales, dehiscencia de sutura, infecciones y retraso en la cicatrización tras el procedimiento quirúrgico, por ello es aún más importante que la DM esté controlada antes de someterse a la cirugía (Turner, 2010).

Tratamiento de la diabetes mellitus

Es una enfermedad de carácter crónico que se mantiene de por vida en la especie canina, por lo que una vez instaurado el tratamiento será necesario realizar controles periódicos hasta lograr la estabilización del paciente. A día de hoy, el tratamiento en perros diabéticos se basa en un buen control de la alimentación, una rutina de ejercicio constante y la administración de insulina exógena.

Es una enfermedad que requiere una fuerte implicación por parte del propietario, siendo fundamental el papel del veterinario a la hora de explicar al dueño en qué consiste la enfermedad, qué tipo de tratamiento va a llevar el animal y cómo administrarlo, las complicaciones que puede observar y la necesidad de realizar controles periódicos.

Existen diversos tipos de insulina comercializadas para su uso en medicina humana que se diferencian entre sí en su velocidad de acción, duración y potencia. Sin embargo, en medicina veterinaria tan sólo hay registradas y comercializadas dos insulinas, una de ellas de acción intermedia (insulina zinc porcina) y otra de acción prolongada (insulina protamina zinc recombinante humana). En el caso del tratamiento de perros con DM no complicada (sin cetoacidosis) la primera opción es usar insulina zinc porcina, comercializada con el nombre de Caninsulin. Para conseguir un mejor control de la enfermedad y reducir el riesgo de aparición de hipoglucemias se aconseja tratar 2 veces al día (cada 12 horas) y comenzar con una dosis baja para posteriormente ir ajustándola según los requerimientos de cada animal (0,25-0,50 UI/Kg/12 horas, recomendable comenzar con la dosis inferior). Por otro lado, es importante explicarle al propietario que la concentración de la insulina para veterinaria es de 40 UI/ml (Figura 1), mientras que la de humanos es de 100 UI/ml. Es por ello que, siempre que sea posible se deben usar jeringuillas U40, y de no ser así, el veterinario deberá realizar la conversión. Otra opción es usar Caninsulin en formato de plumas precargadas denominadas VetPen, explicando al propietario que en estos casos debe permanecer unos segundos en el punto de inyección tras la administración de la dosis (Marca, Loste y Borobia, 2019).



Figura 1. Jeringuillas de uso veterinaria (U40) y viales de insulina zinc porcina (Caninsulin). (Marca y Loste, 2014).

El hecho de tener que pinchar a los animales dos veces al día, en un primer instante, abruma bastante a los propietarios, es por ello que, se debe explicar muy bien la manera de cargar las jeringuillas e inocular el producto. La zona de preferencia en la especie canina es la dorso-lumbar, recomendando no pinchar siempre en el mismo sitio ya que se puede inflamar e incluso formarse algún hematoma. Además, es preferible aspirar antes de inyectar para asegurarse de que no se está inoculando la insulina en el interior de un vaso sanguíneo. Al mismo tiempo, se debe comunicar al dueño del animal las consideraciones de conservación del medicamento: mantener a temperatura de refrigeración, homogeneizar los viales antes de administrarlos volteándolos suavemente o agitándolos, y revisar la fecha de caducidad (Álvarez, Ávila y López, 2017; Marca, Loste y Borobia, 2021).

La efectividad del tratamiento se ve reflejada en la mejoría de los síntomas clínicos, y a nivel laboratorial, en una disminución de la concentración de fructosamina, glucemia y glucosuria. Esta mejoría no suele ser instantánea ya que se necesita tiempo hasta encontrar la dosis adecuada de insulina, que oscila entre 1 y 3 meses en la mayoría de los pacientes. Para ello, es fundamental realizar controles periódicos, cuya frecuencia será mayor al inicio del tratamiento (Nelson, 2015; Marca, Loste y Borobia, 2021).

Para el tratamiento dietético es importante tener en cuenta el peso y el índice de condición corporal (ICC) del perro. Como se ha comentado anteriormente, en la especie canina no existe una relación directa entre la obesidad y el desarrollo de DM, pero sí que parece ser un factor de riesgo implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina. Es por ello que, se busca a través de la dieta y el ejercicio que el paciente tenga un índice de condición corporal y un peso adecuados. En los perros diabéticos la rutina de ejercicio debe de ser constante, ya que

supone un gasto energético que conlleva la disminución de los niveles de glucemia. Se debe evitar que el animal realice un ejercicio intenso en los momentos de máxima acción de la insulina, ya que puede dar lugar a hipoglucemias. Por lo tanto, debe existir un equilibrio entre la cantidad de alimento ingerida, la terapia con insulina y el ejercicio realizado (Álvarez, Ávila y López, 2017).

La alimentación ha de ser lo más homogénea posible todos los días, y preferiblemente, dividirla en dos tomas, para inyectar la insulina 2 veces al día (cada 12 horas) inmediatamente tras la ingestión del alimento. Es importante que el paciente diabético ingiera toda la ración para evitar fluctuaciones en la glucemia y poder administrar la dosis completa de insulina, por lo que la dieta debe ser palatable, siendo la mejor opción una de prescripción veterinaria. A la hora de elegir la alimentación ha de tenerse en cuenta si el animal está recibiendo algún tipo de dieta especial para el tratamiento de otra patología, ya que en esos casos suele priorizarse el mantenimiento de ésta. Lo más recomendable son dietas con alto contenido en fibra, ya que se consigue controlar mejor la hiperglucemia postprandial. Además, contienen bajos niveles de carbohidratos complejos y de grasas, para evitar el desarrollo de obesidad (Álvarez, Ávila y López, 2017; Larsen, 2017).

Monitorización y control del tratamiento

Como se ha indicado en el apartado anterior, el carácter crónico de la DM obliga a realizar un seguimiento continuo del perro diabético con el fin de controlar los signos clínicos, evitar el desarrollo de hipoglucemia y de complicaciones. El tratamiento no busca que los niveles de glucosa del paciente se encuentren dentro de la normoglucemia, sino alcanzar valores en sangre por debajo del umbral renal para la glucosa, mejorando así la sintomatología (Behrend et al., 2018). A continuación, se exponen distintos métodos de monitorización del tratamiento.

Determinación de la glucosa y cuerpos cetónicos en orina

En los pacientes diabéticos el control de glucosuria y cuerpos cetónicos en orina forma parte de la monitorización básica de la enfermedad, tanto por parte del propietario como en el ámbito hospitalario. Para ello se recurre al uso de tiras reactivas que reaccionan al entrar en contacto con la orina a temperatura ambiente, observándose un cambio de color tras un tiempo determinado. Para su interpretación, se compara con una escala de colores según cada parámetro a evaluar, existiendo también lectores automáticos que registran electrónicamente los resultados (Figura 2) (Alleman y Wamsley, 2017).

Conforme el animal va respondiendo al tratamiento con insulina, los niveles de glucosa en orina deben ir disminuyendo, pero sin llegar a presentar glucosurias negativas persistentes. Ya que, si esto ocurre, debe sospecharse de una posible sobredosificación de insulina, pudiendo causar una hipoglucemia en el animal. Al mismo tiempo, cuando se detecta cetonuria es indicativo de que la enfermedad está descompensada, el paciente puede encontrarse ya en cetoacidosis diabética o correr el riesgo de que ésta se instaure en un periodo corto de tiempo si no se trata adecuadamente. Existen tres tipos de cuerpos cetónicos: acetoacetato, beta-hidroxibutirato y acetona, siendo el beta-hidroxibutirato el más abundante en sangre al inicio de la cetoacidosis. Éste último no es detectable por las tiras reactivas, por lo que si tenemos dudas de que nuestro paciente se encuentra en una fase inicial de la enfermedad podemos añadir unas gotas de agua oxigenada (peróxido de hidrógeno) a la orina para que el beta-hidroxibutirato pase a acetoacetato, ya que éste sí que es reconocido por la tira reactiva (Torrente y Bosch, 2011; Santa, Pernas y Suárez, 2014).

En definitiva, esta prueba permite controlar de una manera sencilla, rápida y no invasiva dos de los parámetros a evaluar en la respuesta al tratamiento. Además de facilitar al propietario la realización de un seguimiento cómodo y continuo de los niveles de glucosuria y cetonuria fuera de la consulta veterinaria.



Figura 2. Tiras reactivas de orina y lector automático. (Sitio web: Uranovet, Disponible en: <https://www.uranovet.com/es/productos/diagnostico-rapido-uranotest>).

Análisis de proteínas glucosiladas

La hiperglucemia crónica a nivel analítico puede detectarse mediante un aumento en los valores de proteínas glucosiladas: fructosamina y hemoglobina glucosilada. Estos dos parámetros sirven tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para el control de la respuesta al tratamiento. Como se citó anteriormente en este trabajo, la fructosamina refleja los niveles de glucemia medios durante las 2 semanas anteriores. Por lo que, cuando existe una buena respuesta al tratamiento, los niveles en sangre de esta proteína bajan, aunque es

complicado que se normalicen del todo, ya que en los pacientes diabéticos no se busca la normoglucemia, sino valores próximos a esta. La medición de esta proteína forma parte de la monitorización básica en las revisiones periódicas de los pacientes diabéticos. En el caso de la hemoglobina glucosilada, ésta refleja el promedio de la glucemia durante los últimos 2-3 meses y podría usarse también al igual que la fructosamina, sin embargo, por razones técnicas es mucho menor su utilización en el ámbito veterinario (Reusch, Kooistra y Robben, 2010; Davison, 2012).

Curvas de glucosa y glucómetros

En perros dónde existe una mala respuesta al tratamiento, resulta útil la realización de curvas de glucemia. Éstas, además de mostrar las fluctuaciones en los niveles de glucosa sanguínea a lo largo del día, permiten valorar la efectividad de la insulina, la duración del efecto insulínico y el nadir de glucosa (Tabla 4). Al mismo tiempo, es recomendable realizar esta prueba al inicio del tratamiento con el fin de valorar la respuesta del animal a la dosis y al tipo de insulina administrada.

Tabla 4. Interpretación de la curva de glucemia en el perro (Marca, Loste y Borobia, 2021).

Principales parámetros a evaluar en la realización de una curva de glucemia.	
Efectividad de la insulina	Diferencia entre el valor de glucemia máximo y mínimo durante el periodo de duración de la curva.
Duración del efecto insulínico	Tiempo que transcurre con valores de glucemia controlados (próximos a 200-250 mg/dl).
Nadir de glucosa	<p>Se define como la glucemia mínima obtenida a lo largo de la curva. Los valores aceptables se encuentran entre 90 y 150 mg/dl.</p> <p>Causas de la obtención de un valor nadir < 90 mg/dl:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobredosificación de insulina. • Ayuno prolongado. • Alta intensidad en la rutina de ejercicio. <p>Causas de la obtención de un valor nadir > 150 mg/dl:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de insulina más baja de lo necesario. • Administración incorrecta del fármaco. • Resistencia a la insulina. <p>En el primer caso (nadir < 90 mg/dl), habrá que reducir en un 10-25% la cantidad de insulina administrada. Mientras que, en el segundo (nadir > 150 mg/dl), si la curva de glucemia no muestra ningún motivo que justifique este valor nadir, y la dosis administrada de insulina no supera 1 UI/kg se optará por subir la dosis un 10-25%.</p>

Para la realización de esta prueba, se debe de mantener el mismo horario de alimentación y de inyección de la insulina que en casa. El perro acude al hospital por la mañana temprano, a ser posible recién comido y pinchada la dosis de insulina, ya que en muchas ocasiones los animales no quieren comer en un entorno hospitalario, y esto alteraría por completo los resultados de la prueba. La primera medición de la glucemia se realiza nada más ingresar en el hospital (Nelson, 2015). El protocolo de realización de las curvas de glucosa puede variar dependiendo del tipo de insulina utilizada. No obstante, en la mayoría de los casos se realizan extracciones de sangre cada 2 horas durante el tiempo que transcurre entre una dosis de insulina y otra (generalmente 12 horas) (Behrend et al., 2018). La extracción se puede llevar a cabo mediante punción venosa y posterior análisis de la glucemia sanguínea, sin embargo, resulta muy útil el uso de glucómetros (medidores portátiles de glucemia). Además, estos

permiten realizar curvas de glucosa fuera del entorno hospitalario, es decir, monitorizar la glucemia en casa por parte del propietario evitando el estrés que supone el ingreso para la mayoría de los animales y las interferencias que produce sobre la prueba.

Los glucómetros son aparatos económicos, fáciles de utilizar, requieren una cantidad mínima de sangre y permiten obtener resultados rápidos. En la especie canina se ha demostrado que la vena marginal de la oreja situada en el pabellón auricular interno es una buena localización para extraer la muestra capilar (Figura 3), utilizando, por ejemplo, lancetas convencionales de uso humano. Otras localizaciones pueden ser las almohadillas plantares o las encías. La medición de la glucemia con el uso de sangre capilar a través de glucómetros ayuda a preservar la integridad de las venas periféricas. Aunque el glucómetro se considere un método invasivo debido a la necesidad de realizar extracciones reiteradas de sangre para poder valorar la dinámica de los niveles de glucemia, es una herramienta básica e indudablemente útil en la monitorización de la DM (Thompson, 2017).

Un artículo publicado en 2009 en el *Journal of the American Veterinary Medical Association* (Cohen et al., 2009) trató de valorar la precisión de seis glucómetros disponibles en el mercado en perros, comparándolos con los resultados de glucemia obtenidos por el método analítico tradicional de la reacción de la hexoquinasa. Los glucómetros que entraron dentro del estudio fueron: AlphaTrak, Precision, Elite, Contour, Accu-Chek y OneTouch. Con la mayor parte de estos sistemas los niveles de glucemia obtenidos en diversos estudios resultan ser inferiores a los hallados con el uso del método analítico de referencia, a excepción del AlphaTrak donde esta observación no estaba tan clara. Debido a esto, lo más adecuado es que en cada centro veterinario se comparen los resultados de muestras similares mediante el uso del glucómetro que tengan disponible y el valor de glucemia plasmática obtenido a través de la técnica de referencia. De esta manera, el clínico podrá establecer una aproximación de la correlación entre un método y otro.

En este estudio se utilizaron 158 muestras procedentes de 49 perros, y fueron clasificándose según el valor obtenido con los glucómetros en: hipoglucemia, normoglucemia o hiperglucemia. Al comparar los resultados con los hallados mediante el método de referencia, entre un 2,1% y el 38,7% de las muestras fueron clasificadas erróneamente dependiendo del glucómetro utilizado. Los medidores AlphaTrak y OneTouch obtuvieron los porcentajes más bajos de muestras mal clasificadas. En concreto, el primero de estos dos tan solo identificó mal una muestra, clasificando como normoglucemia un resultado hipoglucémico, lo que recalca aún más la importancia de valorar la sintomatología clínica del paciente.

Las limitaciones fueron el uso de sangre venosa en vez de sangre capilar, debido a que la obtención de 6 muestras de la vena marginal de la oreja resultaba complicada. No obstante, un estudio anterior no encontró diferencias significativas en el uso de sangre venosa o capilar para la medición de la glucemia con estos dispositivos, siendo algo necesario de investigar. Además, el intervalo de tiempo entre la extracción de la muestra y el análisis por el método analítico de referencia puede alterar los resultados, sin embargo, todas fueron analizadas en un periodo inferior a 15 minutos.

Como conclusión, se observó que, los medidores portátiles de glucemia suponen una herramienta útil, económica y sencilla de utilizar, además de permitir la monitorización por parte de los propietarios. Si bien es cierto que, la diferencia de precisión de algunos medidores en comparación con el método analítico de referencia es significativa, a excepción de los resultados obtenidos con AlphaTrak y OneTouch, donde existió mayor correlación entre un método y otro, y las clasificaciones erróneas fueron pequeñas.

Estudios posteriores, consideran el AlphaTrak 2 probablemente uno de los glucómetros más precisos en medicina veterinaria, ya que está calibrado para su uso en perros y gatos (Kang et al., 2015; Behrend et al., 2018). AlphaTrak es un glucómetro portátil lanzado por la empresa Zoetis y diseñado para uso exclusivo veterinario (perros, gatos, équidos, ratones y ratas). El volumen de sangre necesario es mínimo (0.3 μ L), pudiendo obtenerse a través de una muestra de sangre capilar, y da el resultado de la glucemia en tan solo unos segundos. El intervalo de medición de glucemia es muy amplio desde 20 a 750 mg/dl. Permite conseguir resultados más precisos que los obtenidos mediante el uso de glucómetros humanos ya que tiene en cuenta la distribución específica de la glucosa a nivel sanguíneo en cada una de las especies para las que está indicado (Zoetis, 2021).



Figura 3. Determinación de la glucemia por punción en la vena capilar del pabellón auricular interno mediante el glucómetro AlphaTrak en un perro con diabetes mellitus Imagen realizada en el Servicio de Endocrinología del HVUZ.

Por otro lado, las curvas de glucemia más comúnmente observadas en perros con una DM no estabilizada son aquellas que reflejan un efecto Somogyi, una resistencia a la acción de la insulina o una corta duración del efecto insulínico. Para poder reconocerlas, es importante saber qué patrón sigue una curva de glucemia normal cuando existe un buen control de la enfermedad (Figura 4).

- Efecto Somogyi: se identifica con una hiperglucemia inducida por la insulina. Cuando el paciente recibe una dosis de insulina superior a la necesaria, ésta da lugar a una hipoglucemia marcada en el animal (< 60 mg/dl), que es compensada por el organismo secretando hormonas diabetogénicas para aumentar los niveles de glucosa en sangre. Esto da lugar a una hiperglucemia (>300 mg/dl) que, debido a la deficiencia en la secreción de insulina por parte del paciente diabético, se mantiene durante el resto del día. Este fenómeno puede ocurrir por una dosificación errónea de la cantidad de UI/kg de insulina o una mala administración de la misma, pero también por solapamiento de los efectos con la dosis anterior, bien por el uso de insulinas de larga duración o por las condiciones fisiológicas individuales de cada paciente. En la curva de glucosa este efecto se ve reflejado con una hipoglucemia marcada al inyectar la insulina seguida de una hiperglucemia mantenida (Figura). La única solución para corregir esta complicación es reducir la dosis administrada hasta encontrar la cantidad de insulina adecuada para el paciente (Nelson, 2015; Marca, Loste, Borobia, 2021).
- Corta duración del efecto insulínico: el valor nadir es normal, sin embargo, éste se alcanza antes de las 8 horas desde la administración de la insulina, y en menos de 12 horas se ha instaurado de nuevo la hiperglucemia inicial (>300 mg/dl) (Figura). (Marca, Loste, Borobia, 2021).
- Resistencia a la acción de la insulina: los niveles de glucemia se mantienen elevados durante toda la curva (>200 mg/dl) a pesar de estar recibiendo una dosis de insulina superior a 1,5-2 UI/Kg cada 12 h (Figura). La etiología es variable, desde un mal manejo de la insulina, por ejemplo, por una conservación o una administración inadecuada, hasta la presencia de enfermedades concurrentes (infecciones urinarias, otras endocrinopatías, etc.). Es importante no confundir este fenómeno con el efecto Somogyi comentado anteriormente (Melián, Pérez y Arenas, 2018b).

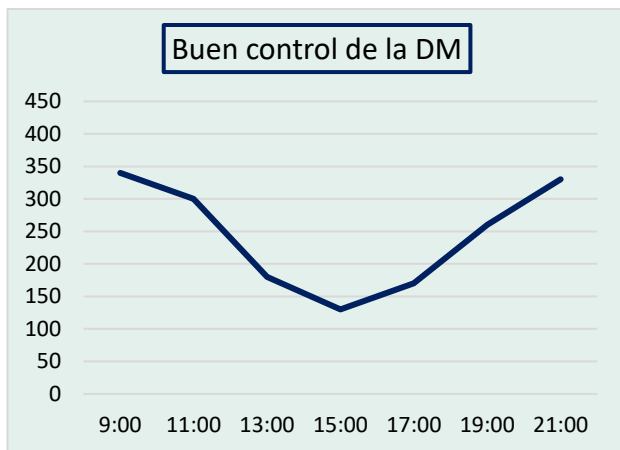


Figura 4. Curva de glucemia ideal. Refleja un buen control de la diabetes mellitus en un perro tratado con insulina cada 12 h.

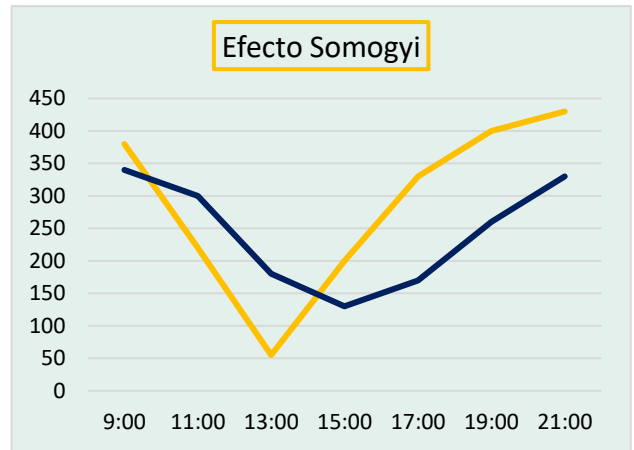


Figura 5. Curva de glucemia con efecto Somogyi (naranja).

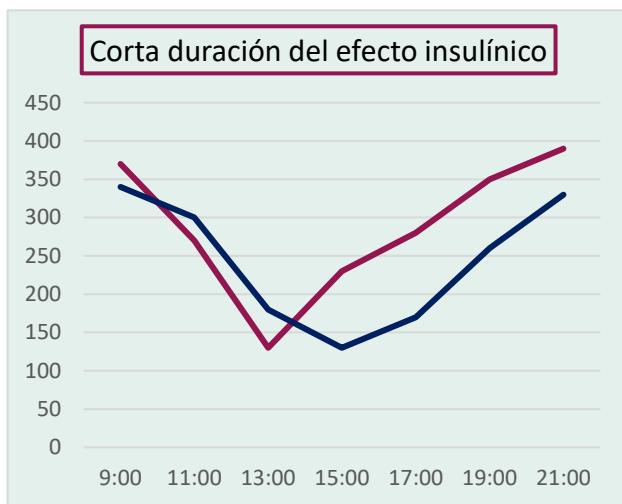


Figura 6. Curva de glucemia que representa una corta duración del efecto insulínico (morado).

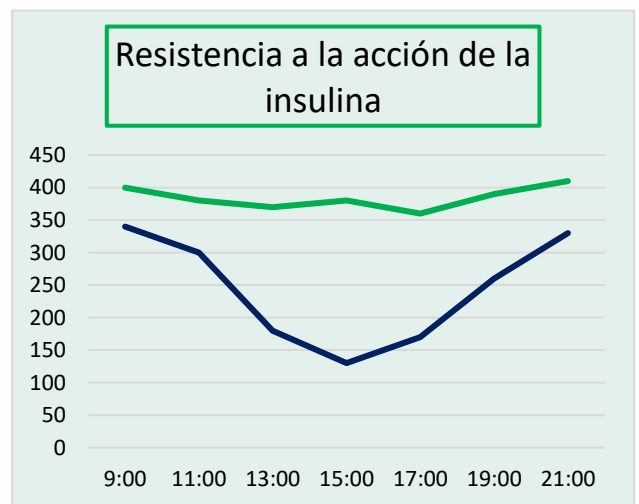


Figura 7. Curva de glucemia que representa una resistencia a la insulina (verde).

Nuevas técnicas de monitorización de la DM en perros

En medicina humana, los métodos utilizados para la monitorización de los niveles de glucosa en sangre son la medición de la hemoglobina glucosilada y la determinación de la glucemia mediante glucómetros. La primera de ellas es un reflejo de la glucemia de un paciente en los 2-3 meses anteriores a la extracción de sangre, sin embargo, cuenta con la limitación de no dar información acerca de las fluctuaciones en los valores de glucosa durante el día. Por otro lado, los glucómetros son unos dispositivos muy utilizados en la automonitorización de la DM, si bien es cierto que, tienen la desventaja de generar cierto rechazo en algunos pacientes por ser un

método invasivo, requiriendo un pinchazo en la yema del dedo para cada una de las mediciones.

Debido a estas limitaciones, hace unos años se desarrollaron los sensores de monitorización continua de glucosa (MCG). En la actualidad existen dos tipos: sistemas MCG en tiempo real (rt-MCG) y sistemas de MCG de escáner intermitente (is-MCG). Ambos miden la concentración de glucosa a nivel intersticial a través de un sensor de implantación subcutánea, convierten esos valores a glucosa sanguínea y los registran pudiendo obtener una gráfica de tendencia de la glucemia. Sin embargo, la principal diferencia entre un tipo y otro radica en que los rt-MCG son capaces de registrar esos valores instantáneamente, mientras que los is-MCG necesitan aproximar un lector al sensor para obtener los valores.

Esta nueva herramienta, ampliamente utilizada en medicina humana, se ha incorporado recientemente a la monitorización del tratamiento de la diabetes mellitus en perros y gatos. Existen varias publicaciones que muestran la validez del “FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System (FGMS)” (is-MCG) (Edelman et al., 2018). Se recomienda utilizar estos medidores de glucosa continuada como complemento a los métodos tradicionales anteriormente comentados: la medición de la fructosamina, la evaluación de glucosuria y cetonuria, el uso de los glucómetros y la mejoría clínica del paciente. Este nuevo sistema no invasivo, resulta de especial utilidad en pacientes hospitalizados que requieren un seguimiento continuado de los niveles de glucemia, lo que evitaría las extracciones repetidas de sangre para realizar una curva de glucemia. Del mismo modo, en aquellos pacientes donde no se consiga una correcta estabilización de la DM, estos dispositivos permiten registrar las fluctuaciones de glucemia a lo largo del día, dando información muy valiosa al clínico para ver qué está fallando en el control de la enfermedad. Además, otra ventaja con respecto a la realización de una curva de glucemia es que detectan con mayor precisión, momentos puntuales como el nadir de glucosa, que resulta de gran importancia para evaluar la respuesta al tratamiento con insulina (Corradini et., 2016; Del Baldo, et al., 2020).

El FreeStyle Libre está formado por un sensor desechable que en las personas se implanta a nivel subcutáneo en la parte posterior del brazo. En medicina veterinaria se suele colocar en la zona dorsal, entre las escápulas, para evitar que el animal pueda quitárselo. En primer lugar, se rasura el pelo de la zona, se desinfecta la piel, se seca y a continuación se coloca el sensor de forma sencilla e indolora mediante un aplicador que incluye el pack (Álvarez et al., 2017). Para evitar que el sensor pueda despegarse, se coloca un apósito que se puede proteger con un ligero vendaje (Figura 8).

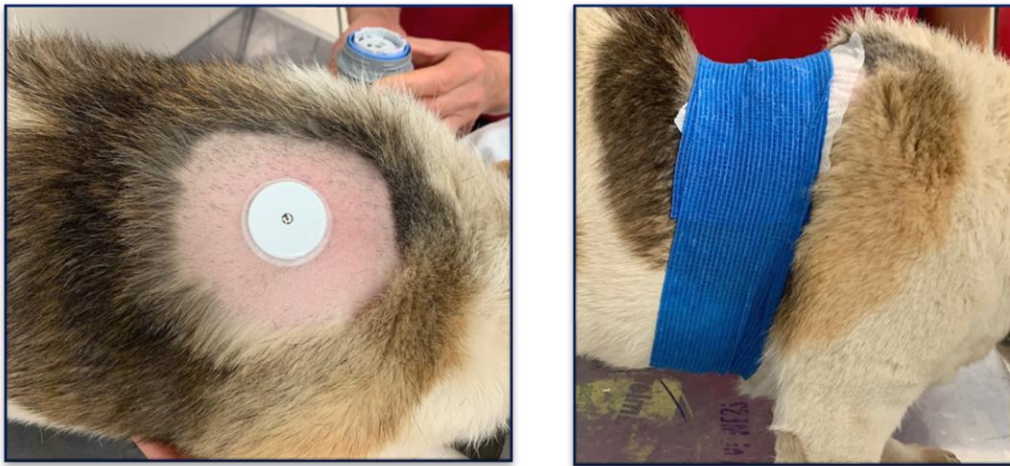


Figura 5. Aplicación del sensor FreeStyle Libre. Imagen realizada en el Servicio de Endocrinología del HVUZ.

Tabla 5. Características del sensor y lector FreeStyle Libre (Corradini et., 2016; Álvarez et al., 2017).

Características del sensor FreeStyle Libre	Características del lector FreeStyle Libre
<ul style="list-style-type: none"> - Diámetro: 35 mm. - Ancho: 5 mm. - Filamento de inserción subcutánea de 4 mm de longitud. - Duración 14 días. - Rango de temperaturas de funcionamiento: 10-45 °C. - Resistente al agua: 1 m profundidad durante 30 minutos. - Capaz de realizar 96 mediciones de glucosa / 24 horas. - Rango de glucemia detectada: 20-500 mg/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño y forma similar a un glucómetro. - El lector responde a un solo sensor durante los 14 días de duración, pero después puede ser reutilizado (a diferencia del sensor). - Pantalla táctil donde se refleja el resultado de la medición actual de la glucosa junto con la tendencia de la glucemia con respecto a los valores de las mediciones anteriores siempre que se pase el lector en menos de 8 h entre una medición y otra. - Los resultados quedan guardados durante el tiempo de duración del sensor, de tal manera que, puede crearse un gráfico con todas las tendencias de glucemia durante la vida útil del sensor.

La técnica que utiliza este sensor para medir la concentración de glucosa intersticial a nivel subcutáneo con la ayuda de un lector (Figura 9) se basa en el uso de “Wired Enzyme Technology”. Consiste en la combinación de dos sistemas, uno enzimático (glucosa oxidasa) y otro amperométrico (electrodos). La reducción de la glucosa, mediante la acción de la enzima glucosa oxidasa, genera una corriente eléctrica, cuya intensidad es proporcional a la concentración de glucosa intersticial. Muchos de los sistemas de monitorización continua disponibles para medicina humana necesitan ser calibrados antes de comenzar a usarlos, sin embargo, el FreeStyle Libre tiene la ventaja de no necesitar calibración previa ni durante el periodo de funcionamiento. Una vez insertado el sensor, hay que esperar 60 minutos hasta

que comienza a registrar la primera medición de la concentración de glucosa intersticial (Corradini et., 2016; Del Baldo, et al., 2020).



Figura 6. FreeStyle Libre. Sensor y mecanismo de aplicación (izquierda) y lector (derecha). Imagen realizada en el Servicio de Endocrinología del HVUZ.

Este sistema resulta de gran utilidad en pacientes hospitalizados con cetoacidosis diabética (CAD), ya que requieren un control de la glucemia constante. En un estudio publicado recientemente en la revista *Domestic Animal Endocrinology* (Silva et al., 2021) se trató de evaluar el uso del FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System (FGMS) en pacientes con CAD. La evaluación de estos sensores se realizó durante los cinco primeros días tras el diagnóstico de la enfermedad, ya que en este periodo de tiempo hay más probabilidad de que factores como la deshidratación o la acidosis metabólica puedan influir en la precisión del dispositivo. Se calcularon dos correlaciones, la primera entre las mediciones de glucemia obtenidas con el FGMS y el glucómetro AlphaTrak 2, y la segunda entre el FGMS y el método analítico tradicional de la hexoquinasa. En ambos casos los valores obtenidos fueron muy similares: $r = 0,89$ $P < 0,0001$, siendo por tanto un resultado significativo. Además, estos datos fueron muy parecidos a los obtenidos en un estudio previo ($r = 0,88$ durante la CAD y $r = 0,93$ después de su resolución) (Malerba et al., 2020).

Por otro lado, en el primer artículo mencionado (Silva et al., 2021), se apreció una menor precisión de la medición de la glucemia por parte de los sistemas de monitorización continua en pacientes con hipoglucemia y/o deshidratación, aunque debido al número reducido de animales evaluados (7 perros), será necesario realizar más estudios. No obstante, otros trabajos como el citado al final del párrafo anterior (Malerba et al., 2019), obtuvieron resultados similares, reflejando una mejor correlación entre los sistemas tradicionales de medición de la glucemia y el FGMS cuando se resolvía la CAD, patología donde la

deshidratación es uno de los signos clínicos frecuentes. Además, todo esto se asemeja a lo constatado en la población humana, donde no se recomienda utilizar el dispositivo FGMS en personas que se encuentran en estado crítico o deshidratados (Blum, 2018).

Este dispositivo podría considerarse inocuo para el paciente, ya que no se han descrito efectos secundarios. La implantación y la retirada se lleva a cabo de forma sencilla sin ser dolorosa para los animales. Además, los perros no presentan molestia ni prurito durante los 14 días que llevan insertado el dispositivo. Tan solo se ha observado un posible efecto adverso, el desarrollo de un leve eritema cutáneo en la zona donde se ha situado el sensor, pero que no causa malestar en el animal mientras lo llevan puesto y que una vez retirado, no requiere ningún tratamiento para su resolución (Álvarez et al., 2017; Del Baldo, et al., 2020).

En un estudio realizado en medicina humana, se ha descrito el desarrollo de una posible reacción alérgica de dermatitis por contacto (DAC) en la zona de implantación de un sistema de monitorización continua de glucosa (Kamann, Aerts y Heinemann, 2018). Aunque el número de casos reportados de DAC por el uso de sistemas is-CGM como el FreeStyle Libre son pocos, la principal hipótesis de la causa se basa en la sensibilidad de algunas personas al acrilato de isobornilo (IBOA), un compuesto que está formando parte del plástico que compone el sensor, pero no del parche adhesivo. Es por ello que, se cree que puede existir una migración del IBOA a la zona adhesiva que contacta con la piel dando lugar a la reacción alérgica tratada en algunos pacientes.

Con esto, podríamos pensar que el eritema formado en alguno de los perros que ha llevado este dispositivo pueda estar influenciado por una reacción al mismo compuesto que en la especie humana, si bien es cierto que, en estos casos no provoca una reacción alérgica a nivel cutáneo que sea significativa.

En definitiva, los nuevos sistemas de monitorización continua de glucosa están ganando terreno en el ámbito veterinario estos últimos años. Resultan de gran utilidad en pacientes donde se requiere un seguimiento continuo de la glucemia, bien por estar hospitalizados con patologías como CAD o por no presentar una buena respuesta al tratamiento. Además, es un método que permite al propietario llevar un control de la enfermedad fuera de la consulta veterinaria sin la necesidad de la utilización de glucómetros que requieren extracciones repetidas de sangre, lo cual puede resultar abrumador para algunos propietarios e incómodo para el animal. Las correlaciones obtenidas con el uso de este sistema con respecto a la glucemia capilar y venosa medidas con los glucómetros y con el método analítico de referencia

de la hexoquinasa, respectivamente, resultan significativas. No obstante, siempre que los resultados no concuerden con el estado del paciente deberá utilizarse otro método para comprobar que el sensor no está midiendo erróneamente. Por último, puede considerarse un sistema inocuo para la especie canina, observándose tan solo un leve eritema en algunos de los pacientes.

Conclusiones

1. La diabetes mellitus tipo 1 es la endocrinopatía más prevalente en la especie canina y afecta principalmente a animales de mediana edad o geriátricos.
2. La diabetes mellitus se conoce como la enfermedad de las “4P” debido al cuadro clínico característico: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.
3. El objetivo principal del tratamiento, que se basa en la administración de insulina exógena y una dieta adecuada, es controlar el cuadro clínico y evitar el desarrollo de complicaciones.
4. Los métodos tradicionales de monitorización del tratamiento son: valorar la respuesta clínica del paciente, evaluar la concentración de fructosamina sérica, medir la glucosuria y cetonuria y realizar curvas de glucemia con el uso de glucómetros.
5. Los nuevos métodos de monitorización continua de glucosa complementan a los anteriores y tienen la ventaja de registrar de una manera no invasiva e ininterrumpida los valores de glucemia a lo largo del día.
6. Los sistemas de control continuo de la glucemia son bien tolerados por los perros, evitan tener que pincharlos de forma repetida, por lo que se reduce el estrés y se consideran un buen sistema para controlar la respuesta al tratamiento de la diabetes mellitus canina.
7. La comunicación con el propietario es fundamental para lograr su implicación en el tratamiento y monitorización de la diabetes mellitus que padece su perro.

Conclusions

1. Type 1 diabetes mellitus is the most prevalent endocrine disease in dogs, affecting primarily middle-aged or geriatric patients.
2. The characteristic clinical symptomatology of diabetes mellitus is polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss.

3. The main objective of the treatment, which is based on the administration of exogenous insulin and an optimal diet, is to control the clinical conditions and avoid the development of complications.
4. Traditional treatment monitoring methods are: assess the patient's clinical response, analyze serum fructosamine concentration, measure glycosuria and ketonuria and make glycemic curves using glucometers.
5. New continuous monitoring methods complement the existing ones, and have the advantage of continuously register glycemia levels in a noninvasive way.
6. Continuous glucose control systems are well tolerated by dogs and avoid having to prick repetitively, reducing the stress caused to the animal. It is considered a good system for controlling the treatment response in canine diabetes mellitus.
7. Communication with the owner is crucial for achieving their involvement in the treatment and monitorization of the canine diabetes mellitus.

Valoración personal y agradecimientos

Antes de entrar a la carrera, tenía claro que me quería dedicar a la clínica de pequeños animales, aun sabiendo que nuestra formación es tan completa que abarca gran cantidad de salidas profesionales. He tenido la suerte de mantener esta idea inicial durante los cinco años de estudios, en parte gracias a oportunidades como el Internado de Endocrinología ofrecido por las profesoras Araceli Loste, M^a Carmen Marca y Marta Borobia. Siempre he considerado que nuestra carrera es inminentemente práctica, siendo esencial estas oportunidades que ofrecen los departamentos de la facultad para realmente llegar a conocer el día a día de nuestra profesión.

Este trabajo ha conseguido que conozca mejor una de las enfermedades endocrinas que más incidencia tiene en la clínica veterinaria, además de familiarizarme con los criterios necesarios para llevar a cabo una buena búsqueda bibliográfica. Estoy convencida de que todo esto me ayudará en mi futura vida profesional.

Para terminar esta experiencia, agradecer a mi tutora Araceli Loste por su ayuda y trabajo realizado durante estos años, a mi familia y amigos por su paciencia y apoyo, y a mis animales por ser inspiración a la hora de querer dedicarme a esto, con especial cariño a mi gata Diana.

Bibliografía

Alleman, R. y Wamsley, H. (2017) "Complete urinalysis". En: Elliott, J., Grauer, G. y Westropp, J. (Eds.). *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology, 3th edition*. Telford Way: British Small Animal Veterinary Association, pp. 60-83.

Álvarez, A., Planellas, M., Pastor, J., Font, J. y Cairó, J. (2017). "Valoración del uso del sistema de monitorización flash de glucosa en tiempo real (FGMS) en perros hospitalizados". *Clínica de pequeños animales*, 37 (3), pp. 195-200. Disponible en:

<https://www.clinvetpeqanim.com/index.php?pag=articulo&art=77>. [Consultado 22/04/21]

Álvarez, B., Ávila, F. y López, S. (2017). "Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en perros". *Abanico Veterinario*, 7 (1), pp. 53-67. DOI: 10.21929/abavet2017.71.6.

Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R. y Schulman, R. (2018). "AAHA Diabetes management guidelines for dogs and cats". *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54 (1), pp. 1-21. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6822.

Blum, A. (2018). "Freestyle libre glucose monitoring system". *Clinical Diabetes*, 36 (2), pp. 203-204. DOI: 10.2337/cd17-0130.

Cohen, T., Nelson, R., Kass, P., Christopher, M. y Feldman, E. (2009). "Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235 (3), pp. 276-280. DOI: 10.2460/javma.235.3.276.

Corradini, S., Pilosio, B., Dondi, F., Linari, G., Testa, S., Brugnoli, F., Gianella, P., Pietra, M. y Fracassi, F. (2016). "Accuracy of a flash glucose monitoring system in diabetic dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30 (4), pp. 983-988. DOI: 10.1111/jvim.14355.

Davison, L. (2012). "Canine diabetes mellitus". En: Mooney, C. y Peterson, M. (Eds.). *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology, 4th edition*. Telford Way: British Small Animal Veterinary Association, pp. 116-147.

Del Baldo, F., Canton, C., Testa, S., Swales, H., Drudi, I., Golinelli, S. y Fracassi, F. (2020). "Comparison between a flash glucose monitoring system and a portable blood glucose meter for monitoring dogs with diabetes mellitus". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34 (6), pp. 2296-2305. DOI: 10.1111/jvim.15930.

Edelman, S., Argento, N., Pettus, J. y Hirsch, I. (2018). "Clinical implications of real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring". *Diabetes Care*, 41 (11), pp. 2265-2274. DOI: 10.2337/dc18-1150.

Forcada, Y. (2020). "Canine diabetes mellitus. Causes and how to prevent it", *XXXVII Congreso AMVAC Medicina y cirugía del sistema endocrino y etología*. Madrid, 5-7 de mayo 2020. VetMadrid, pp. 53-56.

Freeman, I., Becvarova, I., Cave, N., MacKay, C., Nguyen, P., Rama, B., Takashima, G., Tiffin, R., Tsjimoto, H. y Van Beukelen, P (2020). WSAVA Global Veterinary Development: Guías para la evaluación nutricional. Disponible en: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Global-Nutritional-Assesment-Guidelines-Spanish.pdf>. [Consultado 10-04-2021]

Gilor, C., Niessen, S., Furrow, E. y DiBartola, S. (2016). "What' s in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30 (4), pp. 927-940. DOI: 10.1111/jvim.14357.

Kamann, S., Aerts, O. y Heinemann, L. (2018). "Further evidence of severe allergic contact dermatitis from isobornyl acrylate while using a continuous glucose monitoring system". *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12 (3), pp. 630-633. DOI: 10.1177/1932296818762946.

Kang, M., Kim, D., Jeong, I., Choi, G. y Park, H. (2015). "Evaluation of four portable blood glucose meters in diabetic and non-diabetic dogs and cats". *Veterinary Quarterly*, 36 (1), pp. 2-9. DOI: 10.1080/01652176.2015.1092617.

Greco, D. y Stabenfeldt, G. (2014). "Las glándulas endocrinas y su función". En: Klein, B. (Eds.). *Cunningham, fisiología veterinaria, 5th edition*. Barcelona: Elsevier, pp. 374-407.

Larsen, J. (2017). "Nutritional management of endocrine and metabolic diseases". En: Ettinger, S., Feldman, E. and Côté, E. (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine, 8th edition*. St. Louis, Missouri: Elsevier, pp. 1913-1919.

Malerba, E., Cattani, C., Del Baldo, F., Carotenuto, G., Corradini, S., Golinelli, S., Drudi, I. y Fracassi, F. (2020). "Accuracy of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34 (1), pp. 83-91. DOI: 10.1111/jvim.15657.

Marca, C., Loste, A. y Borobia, M. (2019). "Uso de fármacos en endocrinología". En: Rejas, J. (Coord). *Guía terapéutica del animal de compañía, 6th edition*. Castellón: Consulta de Difusión S.L, pp. 381-404.

Marca, C., Loste, A., Borobia, M. (2021). "Actualización del tratamiento de la diabetes mellitus canina". *Canis et Felis*. 168 (2), pp. 15-22.

Melian, C., Pérez, D. y Arenas, C. (2018a). "Diabetes canina". En: Melian, C., Pérez, D. y Arenas, C. (Eds.). *Manual de endocrinología de pequeños animales, 2th edition*. Sant Cugat del Vallés, Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias, pp. 253-277.

Melian, C., Pérez, D. y Arenas, C. (2018b). "Resistencia a la insulina". En: Melian, C., Pérez, D. and Arenas, C. (Eds.) *Manual de endocrinología de pequeños animales, 2th edition*. Sant Cugat del Vallés, Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias, pp. 301-310.

Miller, E. y Brines, C. (2018). "Canine diabetes mellitus associated ocular disease". *Topics in Companion Animal Medicine*, 33 (1), pp. 29-34. DOI: 10.1053/j.tcam.2018.03.001.

Naranjo, P., Morales, M. y Melian, C. (2014). "Su perro sufre diabetes mellitus". *ARGOS: Todo sobre la diabetes*, 50 (2), pp. 10-15. Disponible en: <https://studylib.es/doc/5661884/todo-sobre-la-diabetes---manejo-de-la-diabetes-en-perros-> [Consultado 20-03-2021].

Nelson, R. (2015). "Canine diabetes mellitus". En: Feldman, E., Nelson, R., Reusch, C. y Scott-Moncrieff, J. (Eds.). *Canine & feline endocrinology, 4th edition*. St. Louis, Missouri: Elsevier, pp. 213-257.

Nelson, R. y Maggiore, A. (2020). "Disorders of the endocrine pancreas". En: Nelson, R. y Couto, G. (Eds.). *Small animal internal medicine, 6th edition*. Amsterdam: Elsevier, pp. 806-856.

Nelson, R. y Reusch, C. (2014). "Animals models of disease": Classification and etiology of diabetes in dogs and cats". *Journal of Endocrinology*, 222 (3), pp. T1-T9. DOI: 10.1530/JOE-14-0202.

Reusch, C., Kooistra, H. y Robben, J. (2010). "Endocrine pancreas". En: Kooistra, H. y Rijnberk, A. (Eds.). *Clinical endocrinology of dogs and cats: An illustrated text (Vet), 2th edition*. Hannover: schlütersche, pp. 155-185.

Santa, G., Pernas, M. y Suárez M. (2014). "Manejo de la diabetes mellitus complicada". *ARGOS: Todo sobre la diabetes*, 50 (2), pp. 22-25. Disponible en: <https://studylib.es/doc/5661884/todo-sobre-la-diabetes---manejo-de-la-diabetes-en-perros-> [Consultado 20-04-2021].

Silva, D., Cecci, G., Biz, G., Chiaro, F. y Zanutto, M. (2021). "Evaluation of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis". *Domestic Animal Endocrinology*, 74, pp. 106525. DOI: 10.1016/j.domaniend.2020.106525.

Thomason, J. and Hoover, J. (2019). "Polidipsia/Poliuria". En: Tompson, M. 3th ed. (Coord.). *Diagnóstico diferencial clínico en pequeños animales, 3th edition*. Barcelona: Multimédica ediciones veterinarias, pp. 41-49.

Thomovsky, E. (2017). "Therapy in diabetic ketoacidosis". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47 (2), pp. 491-503. DOI: 10.1016/j.cvsm.2016.09.012.

Thompson, M. (2017). "Ear vein blood glucose monitoring". En: Ettinger, S., Feldman, E. y Côté, E. (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine, 8th edition*. St. Louis, Missouri: Elsevier, pp. 913-916.

Torrente, C. y Bosch, L. (2011). "Manejo de urgencias metabólicas". En: Grupo Asis. (Coord.). *Medicina de urgencias en pequeños animales, 1th edition*. Zaragoza: Servet, pp. 305-334.

Turner, S. (2010). "Catarata diabética en el perro". En: Nind, F. (Eds.) *Oftalmología de pequeños animales, 1th edition*. Barcelona: Elsevier, pp. 243-257.

Tvarijonaviciute, A., Ceron, J., de Torre, C., Ljubić, B., Holden, S., Queau, Y., Morris, P., Pastor, J. y German, A. (2016). "Obese dogs with and without obesity-related metabolic dysfunction – a proteomic approach". *BMC Veterinary Research*, 12 (211), pp. 1-9. DOI: 10.1186/s12917-016-0839-9.

Zoetis S.L.U (2021). Zoetis, España. Disponible en: <https://www.zoetis.es/vetscan/alphatrak-sistema-de-monitorizacion-de-glucosa-en-sangre/alphatrak.aspx> [Consultado 18-04-2021].